

La novedad en materia de virus sincicial respiratorio

The news regarding respiratory syncytial virus *As novidades sobre o vírus sincicial respiratório*

Farm. Abril Mastruarena^o

RESUMEN

El virus sincicial respiratorio es uno de los causantes más habituales de bronquiolitis. En Argentina, durante 2023 se registraron 213 165 casos de bronquiolitis, con una incidencia acumulada de 14 611,1 casos/100 000 habitantes. En el mes de septiembre de 2023, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó la inscripción de una vacuna bivalente contra el virus sincicial respiratorio recombinante, que desde enero de 2024 forma parte del Calendario Nacional de Vacunación.

La misma se contempla para su utilización en mujeres embarazadas entre las semanas 32 y 36 de gestación para la prevención de la enfermedad respiratoria baja y de la forma grave de enfermedad en niños, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

El siguiente artículo busca describir los puntos más relevantes de la información sanitaria de esta vacuna, ya que cuando se encuentre disponible lo estará en todos los vacunatorios del país.

Palabras clave: infecciones por virus sincicial respiratorio; vacunas contra virus sincicial respiratorio; embarazo; prevención de enfermedades.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus is one of the most common causes of bronchiolitis. In Argentina, during 2023,

213,165 cases of bronchiolitis were registered, with a cumulative incidence of 14,611.1 cases/100,000 inhabitants. In September 2023, the National Administration of Medicines, Food and Medical Technology (ANMAT) authorized the registration of a bivalent vaccine against recombinant respiratory syncytial virus; since January 2024 it has been part of the National Vaccination Calendar. It is contemplated for use in pregnant women between 32 and 36 weeks of gestation for the prevention of lower respiratory disease and the severe form of the disease in children from birth to 6 months of age. The following article seeks to describe the most relevant points of health information about this vaccine, since it will be available in all vaccination centers.

Keywords: respiratory syncytial virus infections; respiratory syncytial virus vaccines; pregnancy; disease prevention.

RESUMO

O vírus sincicial respiratório é uma das causas mais comuns de bronquiolite. Na Argentina, durante 2023, foram registrados 213.165 casos de bronquiolite, com uma incidência acumulada de 14.611,1 casos/100.000 habitantes. Em setembro de 2023, a Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT) autorizou o registro de uma vacina bivalente contra o vírus sincicial respiratório recombi-

^o Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Tandil. Provincia de Buenos Aires Argentina. ORCID: 0009-0002-2159-9203

Correspondencia: abrilmaist@gmail.com

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 29 de enero de 2024.

Aceptado: 29 de febrero de 2024.

nante, que desde janeiro de 2024 faz parte do Calendário Nacional de Vacinação.

Esta vacina é considerada para uso em gestantes entre 32 e 36 semanas de gestação para a prevenção de doenças respiratórias inferiores e da forma grave da doença em crianças, desde o nascimento até os 6 meses de idade.

O seguinte artigo busca descrever os pontos mais relevantes das informações de saúde desta vacina, pois quando estiver disponível estará disponível em todos os centros de vacinação do país.

Palavras-chave: *infecções por vírus respiratório sincicial; vacinas contra vírus sincicial respiratorio; gravidez; prevenção de doenças.*

doi: <https://doi.org/10.61481/Rev.enferm.neonatal.n44.02>

Cómo citar: Mastruarena A. La novedad en material del virus sincicial respiratorio. *Rev Enferm Neonatal*. Abril 2024;44:14-19.

INTRODUCCIÓN

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un virus ácido ribonucleico (ARN) de cadena negativa, encapsulado, del género Pneumovirus, de la familia Paramyxoviridae. Es un virus altamente contagioso, que se difunde con las secreciones nasofaríngeas por contacto directo con individuos infectados e ingresa al organismo por las mucosas nasal, oral y oftálmica. A continuación, lesiona el tejido pulmonar al destruir las membranas celulares en los puntos de contacto intercelulares, formando masas protoplasmáticas con núcleos celulares, que se denominan sincicios.¹

El genoma viral del VSR codifica para diez proteínas, entre ellas las denominadas F y G, glicoproteínas de membrana que se encuentran en la superficie del virus. La proteína G es responsable de la adhesión del virus a la célula, y la proteína F (por fusión) le da la capacidad de penetración en la célula huésped. De esta manera, el virus ARN logra la inclusión al huésped para la utilización de su maquinaria génica. La proteína G puede tener diferentes secuencias entre los VSR, característica que se utiliza para clasificarlos en dos grupos, A y B, y a su vez en subgrupos. Si bien entre los grupos no se han encontrado diferencias clínicas y/o epidemiológicas, la agrupación es relevante dado que estas proteínas son las que poseen propiedades anti-cuerpos, y confieren a los grupos diferencia significativa a la hora de pensar en la producción y utilización de una estrategia preventiva como la vacunación.²

Ya en 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que ocurrían 64 millones de infecciones anuales por VSR aproximadamente. La infección por este virus en el individuo no logra inmunidad permanente o a largo plazo, sólo genera IgA local en la mucosa respiratoria, de corta duración, siendo comunes las reinfecciones que se producen generalmente en los meses de invierno y comienzo de la primavera.¹

BRONQUIOLITIS

La bronquiolitis es una patología de causa viral que se caracteriza por la inflamación aguda del tracto respiratorio, edema y necrosis de las células epiteliales de la vía aérea, con aumento de la producción mucosa.¹

Según la Academia Americana de Pediatría, se infectan el 90 % de los niños menores de 2 años, y el 40 % desarrollará una infección respiratoria aguda baja en la primoinfección.¹

El cuadro comienza con rinitis y tos, y progresa con taquipnea, rales, uso de la musculatura accesoria y aleteo nasal; incluye el riesgo de apnea en los lactantes más pequeños. La etiología más habitual es el VSR. Además del VSR, pueden causar bronquiolitis el rinovirus, metapneumovirus, influenza, adenovirus y coronavirus. El tratamiento de la bronquiolitis por VSR se reduce a estrategias de sostén, dado que no existe un tratamiento específico. Debe incluir hidratación, monitoreo del estado respiratorio, aspiración de secreciones y de ser necesario, suplementación de oxígeno, pudiendo requerir ventilación mecánica.¹

EPIDEMIOLOGÍA

En Argentina, según el Boletín Epidemiológico Nacional de la semana 47 (diciembre de 2023), durante 2023 se registraron 213 165 casos de bronquiolitis, con una incidencia acumulada de 14 611,1 casos/100 000 habitantes, un valor que se mantiene por debajo de los registros de años pre-pandémicos.³

Respecto al VSR, para la misma fecha se habían estudiado 44 247 muestras, siendo positivas un 30 % de las mismas. En internación, la positividad tuvo un ascenso entre las semanas 13 a 21, cuando alcanzó un pico del 76 % de positividad, después de lo cual volvió a descender, encontrándose alrededor del 1 % para diciembre de 2023.³

ESTRATEGIAS DISPONIBLES

Actualmente para la prevención la única estrategia disponible es la inmunización pasiva con palivizumab.

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce a la proteína F, por lo que es capaz de inhibir la fusión viral a la célula huésped. Es utilizado para la prevención de la infección respiratoria aguda baja en su forma grave en niños de riesgo, durante la época de circulación viral. Confiere inmunización pasiva con pico a las 48 h, vida media de 18 a 20 días, y una duración de la protección durante los 30 días subsiguientes, por lo que por temporada invernal se indican 4 aplicaciones, una por mes.⁴

Si bien la ficha técnica habilita su administración hasta los 2 años de vida en niños con factores de riesgo⁵ (cardiovascular, prematuridad, displasia broncopulmonar), en Argentina la distribución y aplicación de palivizumab se focaliza en lactantes de riesgo únicamente hasta el año de vida, con un alcance aproximado de 3000 niños al año,⁶ exclusivamente con cobertura pública; no es posible la adquisición por vía privada. Epidemiológicamente se trata de una población reducida, y quedan desprotegidos los lactantes que no cumplen los criterios de inclusión de la estrategia nacional.

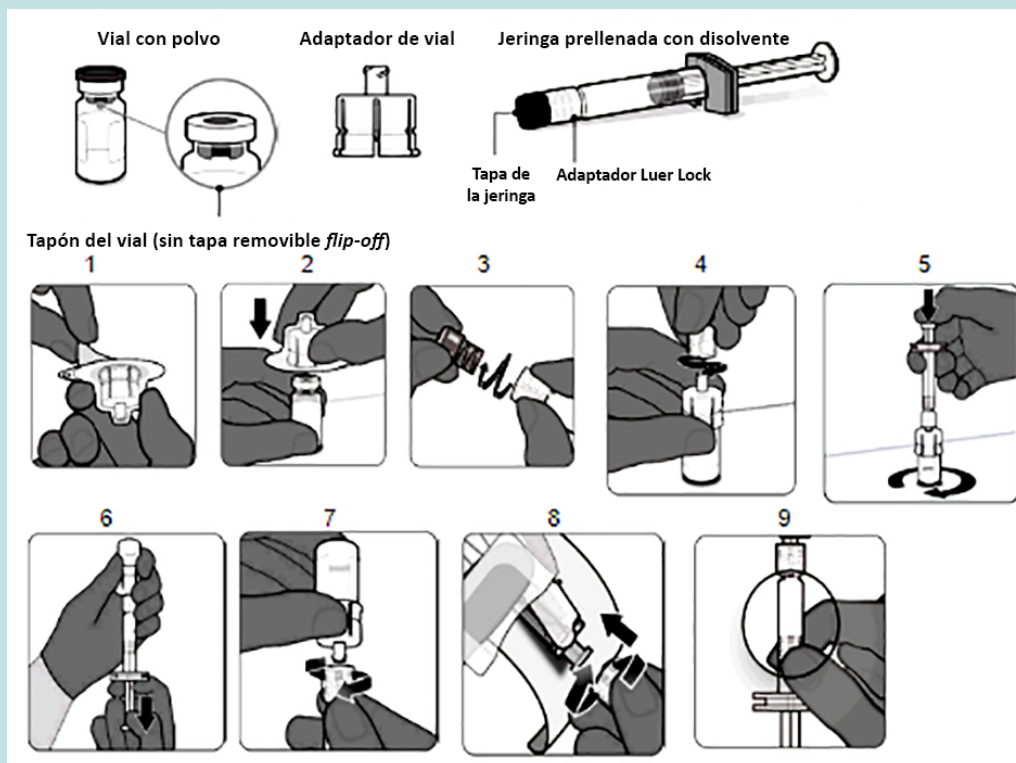
En el mes de septiembre de 2023 mediante la disposición 7397/23, ANMAT autorizó la inscripción de una

vacuna bivalente recombinante contra el virus sincial respiratorio en el Registro de Especialidades Medicinales. La misma se contempla para su utilización en mujeres embarazadas entre las semanas 32 y 36 de gestación para la prevención de la enfermedad respiratoria baja y de la forma grave de enfermedad por VSR, en niños desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, así como también para mayores de 60 años.⁷

De aplicación intramuscular en la región deltoidea del brazo, la vacuna contiene 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del VSR del subgrupo A y 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del VSR del subgrupo B, que generan anticuerpos capaces de pasar la placenta y conferir protección al recién nacido hasta los 6 meses de edad.

La vacuna se presenta en formato de vial y jeringa prellenada con el disolvente; debe reconstituirse y según el fabricante es estable durante 4 horas entre 15 y 30 °C una vez reconstituida, aunque recomienda utilizarla inmediatamente. Se comercializa en envases de 1, 5 y 10 unidades (vial + jeringa). Es importante destacar que el producto cerrado puede conservarse hasta 5 días a temperaturas entre 2 y 30 °C.⁸

Figura 1. Recomendaciones del fabricante para la reconstitución de la vacuna



Fuente: Recorte del prospecto de la especialidad medicinal Abrysvo®. Pfizer 2023.

Los antígenos se encuentran como un polvo blanco liofilizado dentro del vial y deben reconstituirse con el disolvente (agua estéril para inyectables) que se encuentra en la jeringa prellenada (Figura 1).

Para aplicar la vacuna, debe removerse la tapa plástica del vial, cumpliendo con las buenas prácticas de higiene, y también remover la tapa del adaptador. A continuación, sin sacar el adaptador de su empaque, colocarlo sobre la parte superior del vial presionando sobre el tapón de goma hasta que ambas partes queden acopladas, y retirar el envase del adaptador. Luego, se debe remover la tapa de la jeringa prellenada, de manera de exponer la conexión *luer* para conectarla al adaptador del vial.

Una vez asegurada la conexión *luer*, proceder a la reconstitución del polvo con el líquido, sin agitar. Se obtendrá un líquido incoloro. Finalmente, sin desconectar, tomar el líquido con la jeringa visualizando que no existan partículas en suspensión. Colocar una aguja intramuscular y proceder a su administración.⁸

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO MATISSE

MATISSE,⁹ por las siglas en inglés de *Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy*, es un estudio multicéntrico financiado por el laboratorio productor de la vacuna, doble ciego, de fase 3. Durante 2 años, cubrieron 4 temporadas de VSR, y se evaluó la eficacia, seguridad e inmunogenicidad del antígeno de perfusión F para prevenir la infección respiratoria aguda baja asociada a VSR en lactantes.^{8,9}

Los criterios de inclusión del estudio fueron mujeres sanas menores a 49 años, que se encontraban cursando un embarazo de 24.0 a 36.0 semanas al día de la

vacunación, con un embarazo de bajo riesgo, no múltiple. Se excluyeron las mujeres con historia previa de embarazos de riesgo, parto prematuro y muerte neonatal, entre otras condiciones.^{8,9}

Se aleatorizaron 1 a 1 un total de 7358 embarazadas para recibir placebo o la vacuna en estudio.

La eficacia fue definida como la reducción del riesgo relativo de los criterios de evaluación de la enfermedad del tracto respiratorio inferior grave causada por el VSR y la causa de la enfermedad del tracto respiratorio inferior por el VSR en los lactantes nacidos de personas que recibieron la vacuna en comparación con los lactantes nacidos de personas que recibieron placebo.

La enfermedad por VSR fue diagnosticada por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa, con uno o más de los siguientes síntomas: taquipnea según la edad, saturación de oxígeno a aire ambiente <95 % o/y tiraje de la pared torácica. Los criterios para la enfermedad grave fueron el empeoramiento de los anteriores, sumado a oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica, ingreso a cuidados intensivos por más de 4 horas y/o falta de respuesta/inconsciencia.^{8,9}

Según el laboratorio y el análisis realizado por un comité independiente, los resultados de eficacia no tuvieron éxito estadísticamente para la enfermedad respiratoria aguda baja (límite inferior IC >20 %), pero sí fueron significativos para reducir la forma grave de enfermedad del tracto respiratorio inferior por VSR hasta los 180 días del nacimiento, que fue el punto final de eficacia del estudio. La diferencia entre los hijos de madres no vacunadas frente a las madres vacunadas fue clínicamente significativa en la reducción de la enfermedad. (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Eficacia de la vacuna contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior grave causada por el VSR en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses con inmunización activa de personas gestantes. Estudio 1

Período de tiempo	Abrysvo® Cantidad de casos N = 3495 ^b	Placebo Cantidad de casos N = 3480 ^b	EV % (IC) ^c
90 días	6	33	81,8 (40,6; 96,3)
120 días	12	46	73,9 (45,6; 88,8)
150 días	16	55	70,9 (44,5; 85,9)
180 días	19	62	69,4 (44,3; 84,1)

IC: intervalo de confianza; N: número de participantes; VSR: virus sincial respiratorio; EV: eficacia de la vacuna.

a) Se cumplió el criterio de éxito preespecificado para esta evaluación.

b) Población de eficacia evaluable.

c) IC del 99,5 % a los 90 días; IC del 97,58 % en intervalos posteriores.

Fuente: Recorte del prospecto de la especialidad medicinal Abrysvo®. Pfizer 2023

Durante el estudio, las reacciones adversas graves incluyeron preeclampsia (1,8 % vs. 1,4 %) e hipertensión gestacional (1,1 % a 1,0 %). Las reacciones más frecuentes en embarazadas (>10 %) fueron dolor en el sitio de aplicación, cefaleas, mialgias y náuseas. Para evaluar la seguridad en los niños, se realizó un seguimiento de 24 meses a los nacidos en el primer año del estudio y de 12 meses a los nacidos durante el segundo año. La mediana de edad gestacional al nacimiento fue de 39.1 semanas.^{8,9}

Debe tenerse en cuenta que en los estudios se observó numéricamente un desequilibrio en la cantidad de nacimientos prematuros, entre el grupo control y el grupo de estudio, aun cuando los embarazos de riesgo fueron excluidos, pero no fue posible adjudicar causalidad por los datos obtenidos. Es por esto, que el fabricante recomienda su administración entre las semanas 32.0 y 36.0 de gestación. Además, se observó mayor incidencia de ictericia (7,2 % vs. 6,7 %) y bajo peso al nacimiento (5,1 % vs. 4,4 %) al comparar los resultados obtenidos entre el grupo nacido de madres que recibieron la vacunación contra el VSR y el grupo nacido de madres que recibieron placebo.^{8,9}

Estos datos fueron tomados del estudio de fase 3 y del prospecto que el fabricante presentó a ANMAT para su evaluación, por lo que consideramos se trata de datos fiables. La fase 4 en la cual se evalúa efectividad en la población y se realiza el monitoreo de eventos adversos a gran escala se desarrolla a partir de la comercialización del producto. Para el hemisferio sur, re-

sulta una ventaja que esta vacuna ya se encuentre en utilización en el invierno del hemisferio norte, debido a que cuando llegue la temporada invernal a esta región se tendrán los primeros datos de uso de la vacuna tanto en Estados Unidos como en Europa.

En Argentina el producto se encuentra publicado en el Vademécum Nacional de Medicamentos¹⁰ y ha sido incluido al Calendario Nacional de Vacunación mediante Resolución 4218/2023 a partir del 1 de enero de 2024, para la población autorizada, es decir embarazadas de 32 a 36 semanas de gestación.⁶ De todas maneras, si bien el producto se encuentra aprobado por la autoridad regulatoria local, desde el laboratorio productor, en contacto con sus canales de comunicación oficiales, aún no cuentan con información sobre la fecha estimada en la cual estará disponible.

CONCLUSIONES

La inmunización materna es una gran oportunidad de proteger tanto a la madre como al niño. En Argentina, el Calendario Nacional prevé para esta etapa actualmente tres vacunas: hepatitis B (si no tuviera el esquema completo), influenza y triple bacteriana acelular, a las cuales se suma la vacunación para VSR. Se trata de un avance importante en materia de prevención y de salud pública, tanto para el neonato como para su grupo familiar, protegiendo al niño durante los primeros 6 meses de vida, en los cuales la vulnerabilidad dada por la inmadurez del sistema inmunológico es mayor.

Tabla 2. Eficacia de la vacuna contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior grave causada por el VSR en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses con inmunización activa de personas gestantes. Estudio 1

Período de tiempo	Abrysvo® Cantidad de casos N = 3495 ^b	Placebo Cantidad de casos N = 3480 ^b	EV % (IC) ^c
90 días	24	56	57,1 (14,7; 79,8)
120 días	35	81	56,8 (31,2; 73,5)
150 días	47	99	52,5 (28,7; 68,9)
180 días	57	117	51,3 (29,4; 66,8)

IC: intervalo de confianza; N: número de participantes; VSR: virus sincial respiratorio; EV: eficacia de la vacuna.

a) Se cumplió el criterio de éxito preespecificado para esta evaluación.

b) Población de eficacia evaluable.

c) IC del 99,5 % a los 90 días; IC del 97,58 % en intervalos posteriores.

Fuente: Recorte del prospecto de la especialidad medicinal Abrysvo®. Pfizer 2023.

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics AAP. Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 31a ed. Editorial Médica Panamericana; 2019. 1274 págs.
2. N, Gagné M, Hamuro Y, Rheault P, et al. Characterization of Pre-F-GCN4t, a Modified Human Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein Stabilized in a Noncleaved Prefusion Conformation. *J Virol*. 2017 Jun 9;91(13):e02437-16.
3. Boletín Epidemiológico Nacional, Dirección de Epidemiología, semana epidemiológica 47 [Internet]. [Consulta: 12 de enero de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-12/ben-680-se47.pdf>
4. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):e1474–502.
5. Centro de Información Online de Medicamentos de la Asociación Española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Ficha técnica de Synagis. [Consulta: 28 de febrero de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/199117003/FT_199117003.html.pdf
6. Boletín Oficial de la República Argentina - Ministerio de Salud - Resolución 4218/2023 [Internet]. [Consulta: 14 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/300984/20231218>
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 7397/2023 [Internet]. 8 sept 2023. [Consulta: 14 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/di-2023-7397-apn-anmatms.pdf>
8. Ficha técnica Abrysvo, vacuna bivalente contra el virus sincial respiratorio (recombinante). [Consulta: 14 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20032>
9. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, et al; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464.
10. Vademécum Nacional de Medicamentos. [Consulta: 14 de enero de 2024]. Disponible en: <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>